UNIVERSITE DE PARIS — VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNÉE 1971 **THÈSE** N° 41

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean THEBAULT**
Né le 23 Décembre 1946, à Choisy-le-Roi (94)

*Présentée et soutenue publiquement le* 1971

# Etude chez l'homme des effets anticoagulants d'antivitamines K associées à la phénylbutazone

Président : M. HAZARD, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS — VAL-DE-MARNE
**FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNÉE 1971 **THÈSE** N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Jean THEBAULT**
Né le 23 Décembre 1946, à Choisy-le-Roi (94)

*Présentée et soutenue publiquement le* 197

# Etude chez l'homme des effets anticoagulants d'antivitamines K associées à la phénylbutazone

Président : M. HAZARD, Professeur

**PARIS — 1971**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A M E S  P A R E N T S

A mon grand père, in memoriam

Professeur Antoine MOUNEYRAT
Docteur es Sciences
Docteur en médecine
Pharmacien

A mon père, à ma mère

en témoignage de la profonde reconnaissance
et de l'affection que je leur porte.

A mon frère.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine

Nous le remercions de son enseignement et du grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

AU DOCTEUR Charles BLATRIX

Externe dans son service, nous avons largement profité de son enseignement, de ses conseils, de sa brillante intelligence et de son enthousiasme.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'intérêt et le soutien constant qu'il n'a cessé de nous prodiguer dans la préparation de cette thèse.

AU DOCTEUR Charles MARTRIX

Entre dans son service, nous avons largement profité de son enseignement, de ses conseils, de sa brillante intelligence et de son enthousiasme.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'intérêt et le soutien constant qu'il n'a cessé de nous prodiguer tans la préparation de cette thèse.

A MADAME Solange CHARONNAT-COSTES

Qui nous a accueilli dans son laboratoire avec la plus grande bienveillance, en témoignage de notre respectueux attachement.

AU PROFESSEUR AGREGE Jean-Paul TILLEMENT

Par votre enseignement, votre personnalité vous avez éveillé à votre égard toute notre estime et notre respect. Vous vous êtes montré un guide précieux et bienveillant dans la préparation de cette thèse. Grâce à votre soutien et à votre expérience, vous en avez aplani toutes les difficultés. Nous tenons à vous en remercier et à vous réitérer le témoignage de notre sincère gratitude.

A mes Maîtres d'Externat et d'Internat

A Monsieur le Docteur Jean FAUVET

A Monsieur le Docteur Paul LAJOUANINE

A Monsieur le Docteur Robert SOLLE

A Monsieur le Docteur Gérard DUFOORT

A Mademoiselle Francette COUTURIER

A Madame Micheline JACQUES

A Madame Nicole TARDU

A mes amis

A Monsieur Jean-Pierre POMPON

A Monsieur Alain BARE

A Monsieur Jean-Marc EMMANUELLI

INTRODUCTION

I° Partie : METHODES D'ETUDE DES INTERACTIONS AVEC LES ANTIVITAMINES K

I) Les médicaments utilisés

II) Les sujets retenus

III) Les protocoles suivis

IV) Les techniques de dosage utilisées

II° Partie : RESULTATS OBTENUS

I) Biscoumacétate d'éthyle

II) Phénindione

III) Warfarine

IV) Commentaires

III° Partie : DISCUSSION

CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

# I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Après administration simultanée de plusieurs médicament il n'est pas rare d'observer des effets thérapeutiques différent de ceux que l'on pouvait attendre. Les modifications qui surviennent sont le plus souvent quantitatives, elles s'expliquent par des phénomènes de synergie, d'antagonisme ou de potentialisation. Elles peuvent avoir différentes origines :

- Sensibilité particulière du sujet à un médicament.
- Modification par l'état pathologique de l'effet pharmacodynamique d'une des substances administrées.
- Modification par un médicament de l'activité d'un autre médicament administré simultanément ou dans un intervalle proche.

Cette dernière possibilité correspond au risque d'interférences médicamenteuses. Elle est bien évidemment variable selon la nature des substances considérées : pratiquement nulle dans certains cas, elle est fréquente dans d'autres. L'utilisation des antivitamines K représente probablement un des meilleur exemples de ce risque d'interaction tant par la fréquence des

accidents observés que par leur gravité (hémorragies ou thromboses) (1).

Or paradoxalement, bien que de nombreuses antivitamines K soient utilisées, la plupart des accidents rapportés ne concernent que la warfarine.

Le but de ce travail est de vérifier si effectivement cet anticoagulant, utilisé en association, présente un risque d'accidents toxiques plus grand que celui qu'entraînent d'autres antivitamines K : la phénindione et le biscoumacétate d'éthyle. Leurs effets ont été étudiés chez l'homme, associés à une substance dont la juxtaposition thérapeutique est réputée dangereuse, la phénylbutazone. Les résultats observés ont été comparés à ceux obtenus lorsque l'antivitamine K est administrée seule dans les mêmes conditions et chez les mêmes sujets.

[illegible]

[illegible] (1).

[illegible]

[illegible]

[illegible]

# P R E M I E R E   P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

## METHODE D'ETUDE DES INTERACTIONS AVEC LES ANTIVITAMINES K

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

### I) Les médicaments utilisés (Figures N° 1 et 2).

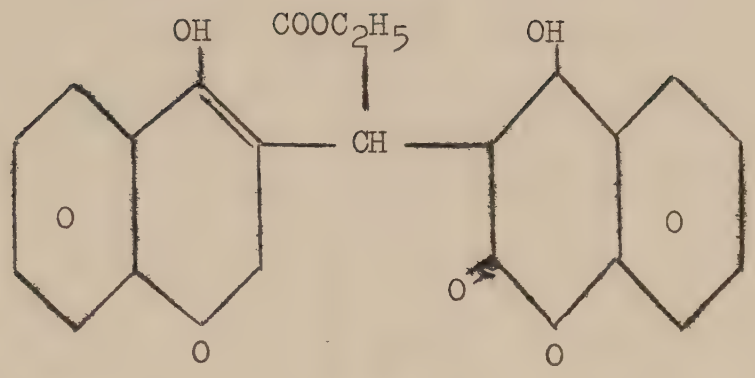
#### A) La phénylbutazone :

La phénylbutazone ne semble pas modifier les paramètres de la coagulation sanguine (2) (3) (4). Elle est sans action sur le fonctionnement hépatique et n'inhibe pas la formation des facteurs de la coagulation qui sont sous la dépendance de la vitamine K (5). Pour certains, elle aurait un effet sur l'aggrégabilité plaquettaire et sur la libération des constituants plaquettaires au contact du collagène, cette action étant toutefois incapable d'expliquer les accidents hémorragiques observés. Elle a été utilisée dans ce travail sous forme de suppositoires à 250 mg (Phénylbutazone Geigy$^{R}$).

Le choix de la voie rectale a pour but de diminuer les risques d'accident digestif.

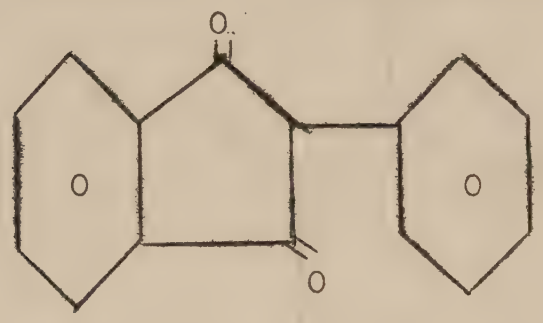
#### B) Les antivitamines K :

La phénylbutazone a été associée à chacune des substances suivantes : (6)



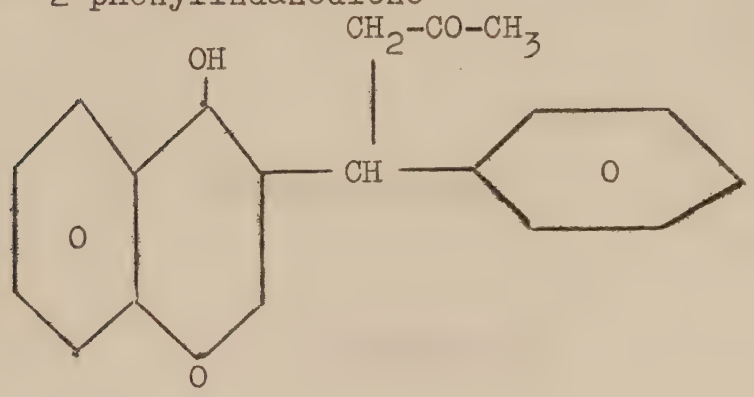

TROMEXANE

Ester éthylique du 3-3' méthylène bis 4-4' Hydroxycoumarine




PINDIONE

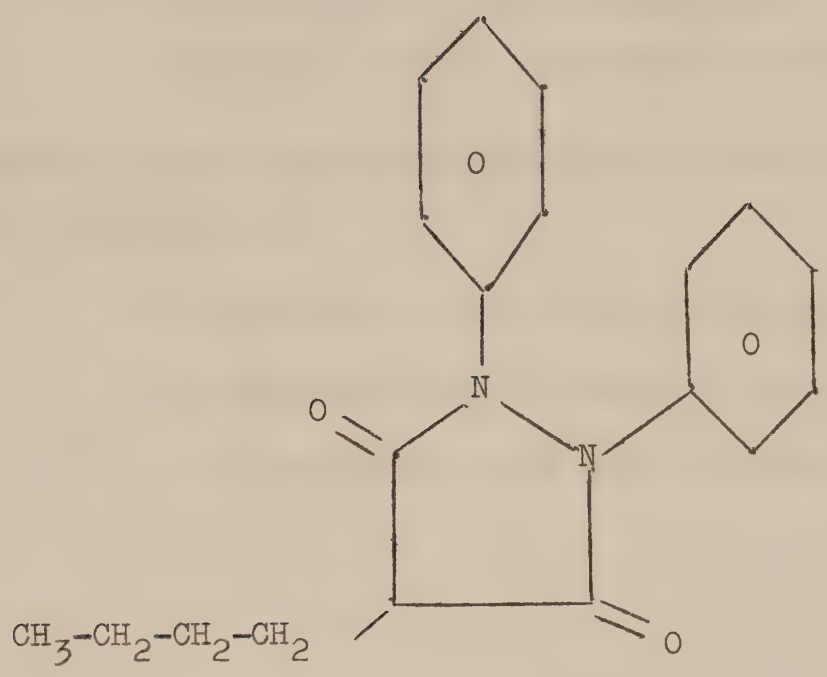
2 phénylindanedione




COUMADINE

3 α - acétanylbenzyl 4-hydroxycoumarine.

FIGURE N° 1




Phénylbutazone

FIGURE N° 2

- le biscoumacétate d'éthyle (Tromexane$^{R}$);
  comprimés à 300 mg. (Tromexane Geigy)
- la phénylindanedione (Pindione$^{R}$);
  comprimés à 50 mg (Pindione Oberval).
- la warfarine sodique (Coumadine$^{R}$);
  comprimés à 10 mg (Coumadine$^{R}$ Toraude).

Chacune de ces substances représente un type particulier d'action anticoagulante :

- la warfarine a une action rémanente.
- le biscoumacétate d'éthyle a une action fugace.
- la phénindione a une action mixte.

| Type | Temps de latence (heures) | Durée d'action (demi-vie) (heures) |
|---|---|---|
| Action rémanente (Coumadine) | 72 | 44 |
| Action moyenne (Phénindione) | 48 | 5 |
| Action courte (Biscoumacétate d'éthyle) | 2 | 24 |

Ils ont été utilisés à dose forte, dose initiale d'un traitement au long cours, ici dose unique administrée par voie orale en une seule prise :

- Coumadine : 30 mg
- Biscoumacétate d'éthyle : 900 mg
- Phénindione : 300 mg

Le choix de la voie orale, outre le fait qu'elle représente la voie d'administration thérapeutique la plus courante, se justifie comme suit :

- ces trois substances sont bien résorbées après administration orale.
- leurs cinétiques de diffusion sanguine sont très voisines : la résorption est maximale à trois heures, complète entre 12 et 24 heures après l'ingestion.
- le mécanisme de résorption est dans les trois cas une diffusion passive (6) (7).

## II) Les sujets retenus

Les sujets sont neuf volontaires hospitalisés dans un service de malades chroniques. Leur sélection a été réalisée en fonction des critères suivants avant chaque expérience :

1) Examen clinique normal :

- Etude des antécédents afin d'éliminer une contre-indication au traitement anticoagulant.
- Recherche d'une lésion hépatique.

2) Examens biologiques normaux :

- Bilirubine totale.
- Cholestérol total.
- Protides et électrophorèse.
- Transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T.
- Phosphatases alcalines.
- Tests de Gros et de Mac Lagan.

Aucun des sujets ne présentait de troubles digestifs, ni d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.

SUJET N° 1 : R... Claudine.

âge : 88 ans.

Malade hospitalisée pour un syndrome pseudo-bulbaire.

Bon état général. Petit ictus régressif dans les mois qui avaient précédé.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 2 : S... Marie.

âge : 80 ans.

Malade hospitalisée pour une arthrose lombaire. Dénutrition discrète ; antécédents de constipation, celle-ci étant disparue au moment de l'expérience.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 3 : N... Zouani.

âge : 36 ans.

Hospitalisé pour une ostéoporose diffuse découverte par une fracture des vertèbres lombaires. Malade présentant également une fracture du col du fémur.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 4 : Q... Yvonne.

âge : 76 ans.

Malade hospitalisée pour une paraphlébite de la jambe gauche. Pas d'antécédents particuliers. Pas d'anomalies biologiques particulières hormis une hypoprotidémie à 54 g/l.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 5 : G... Marie.

âge : 71 ans.

Malade ayant présenté des ulcères variqueux des deux membres inférieurs, hospitalisée pour récidive.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 6 : M... Georgette.

âge : 63 ans.

Malade sans antécédents particuliers.

Hospitalisée pour fracture du col du fémur post-traumatique.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 7 : Le B... Eugène.

âge : 79 ans.

Malade ayant présenté une fracture du col du fémur gauche hospitalisé pour ulcère de jambe et pour hernie inguinale droite.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 8 : S... Gaston.

âge : 85 ans.

Antécédents d'infection pulmonaire. Prostatectomie (adénome) en 1968. Hospitalisé pour une hypertension à 18,5-12 en cours d'exploration.

Tests hépatiques normaux.

SUJET N° 9 : B... Marie.

âge : 88 ans.

Antécédents de dénutrition.

Hospitalisé pour sénilité.

Tests hépatiques normaux.

## III) Les protocoles suivis.

L'étude de chaque anticoagulant a été divisée en deux temps :

1) Etude de l'antivitamine K seule.

Après arrêt de toute médication depuis au moins trois jours, le sujet reçoit une dose unique d'antivitamine K par voie orale :

- Warfarine : 30 mg ou,
- phénindione : 300 mg ou,
- biscoumacétate d'éthyle : 300 mg.

Des prélèvements sanguins sont effectués :

Au temps 0 (juste avant l'administration de l'anticoagulant) puis au 6é, 9é, 24é, 48é, 72é heure après ingestion de la substance. Les dosages suivants ont été réalisés :

| Temps en heures | Temps de Quick | Concentration plasmatique de l'antivitamine K |
|---|---|---|
| 0 | + | + |
| 1 | | + |
| 3 | | + |
| 6-9-24-48-72 | + | + |

Pour le taux de prothrombine, 5 ml de sang ont été prélevés sur citrate de sodium.
Pour les dosages plasmatiques d'antivitamine K, 10 ml de sang ont été prélevés sur héparine.

2) Etude de l'association antivitamine K-phénylbutazone.
Après la première épreuve, chez tous les sujets, aucun médicament n'est administré pendant une semaine. Puis on administre de la phénylbutazone pendant cinq jours, à raison de deux suppositoires à 250 mg/jour, un suppositoire le matin et un le soir. Le sixième jour, le malade reçoit simultanément la même dose d'antivitamine K associée à la même dose de phénylbutazone que dans la période intermédiaire. Les prélèvements sont réalisés aux mêmes temps que dans la première expérience.

Pendant toute la durée de l'expérience, une surveillance clinique régulière est exercée, pour dépister toute manifestation clinique de surdosage.

## IV) Les techniques de dosage utilisées

### 1) Détermination de l'effet anticoagulant :

La détermination du temps de Quick est faite sur sang citraté (1 ml de solution de citrate de soude à 3,8 pour cent et 9 ml de sang). Les plasmas sont séparés par sédimentation à la température ambiante, la détermination du temps de Quick étant effectuée entre une heure et quatre heures après le prélèvement. La thromboplastine utilisée pour cette détermination est reconstituée à partir de thromboplastine lyophilisée (la technique biologique[R]). On place dans des tubes à hémolyse 0,10 ml de plasma (Deux tubes pour chaque malade). Chaque tube est laissé environ 2 à 3 minutes au bain-marie, puis 0,20 ml de thromboplastine sont ajoutés brusquement. On agite le tube dans le bain-marie pour déterminer le temps de coagulation qui est rapporté à un témoin obtenu à partir de plasma frais d'un sujet non traité.

### 2) Méthodes de dosage des anticoagulants plasmatiques

#### a) biscoumacétate d'éthyle (9)

Dans un flacon bouchant émeri, mesurer :

| | |
|---|---|
| Heptane ..... | 20 ml. |
| Plasma ..... | 2 ml. |
| Alcool isoamylique ..... | 0,6 ml. |
| HCl 3 N ..... | 0,5 ml. |

Agiter 20 minutes.

Centrifuger 4 mn à 3000 t/mn.

Dans un autre flacon, mesurer :

Solution heptanique ..... 15 ml.

NaOH ..... 10 ml.

Centrifuger de la même manière que précédemment, séparer la phase aqueuse, mesurer son absorption en lumière ultra-violette à 310 nm et 360 nm. Les résultats sont obtenus en comparant les densités optiques observées à celles de solutions pures de biscoumacétate d'éthyle traitées dans les mêmes conditions que le dosage.

b) Phénindione (10)

Dans un cône bouchant émeri, mesurer :

Plasma ..... 1 ml.

$H_2O$ distillée ..... 3 ml.

$H_2SO_4$ 2 N ..... 1 ml.

Toluène ..... 15 ml.

Agiter 30 mn.

Dans un autre cône, mesurer :

Phase toluénique ..... 10 ml.

NaOH ..... 4 ml.

Agiter 15 mn; centrifuger 4 mn à 3000 t/mn.

Lire la phase aqueuse en ultra-violet à 328 et 360 nm. Les calculs sont faits comme précédemment à partir d'une solution pure de biscoumacétate d'éthyle traitée dans les mêmes conditions que le dosage.

c) Warfarine (11)

| | |
|---|---|
| Dichloroéthane ..... | 20 ml. |
| Plasma ..... | 2 ml. |
| Eau distillée ..... | 1 ml. |
| HCl 3 N ..... | 0,5 ml. |

Agiter dans un flacon bouchant émeri, pendant 2 minutes, et centrifuger 4 minutes à 3000 t/mn.
Eliminer la phase aqueuse supérieure. Ajouter :

| | |
|---|---|
| Tampon phosphate ..... | 5 ml. |

Agiter pendant cinq minutes et centrifuger 4 minutes à 3000 t/mn.
Dans un autre flacon, mesurer :

| | |
|---|---|
| Phase organique ..... | 15 ml. |
| NaOH 2,5 N ..... | 4 ml. |

Agiter pendant 5 minutes et centrifuger 4 minutes à 3000 t/mn
Lire la phase aqueuse à 308 et 360 nm. Les calculs sont faits comme précédemment.

3) Dosage de la phénylbutazone (12)

| | |
|---|---|
| Plasma ..... | 1 à 3 ml. |
| HCl 3 N ..... | 0,5 ml. |
| Heptane ..... | 20 ml. |

Agiter pendant 30 minutes, centrifuger 4 minutes à 3000 t/mn.

Prélever et mettre dans un autre flacon :

| | |
|---|---|
| Heptane ..... | 15 ml. |
| NaOH ..... | 5 ml. |

Agiter 15 minutes et centrifuger.

Lire la phase aqueuse en ultra-violet à 265 nm.

Les résultats sont obtenus en comparant les densités optiques obtenues à celles de solutions pures de phénylbutazone traitées dans les mêmes conditions que le dosage.

# D E U X I E M E  P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

## R E S U L T A T S  O B T E N U S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I) Biscoumacétate d'éthyle

3 comprimés de Biscoumacétate d'éthyle ont été administrés, soit 900 mg.

SUJET N° 1 : R... Claudine.

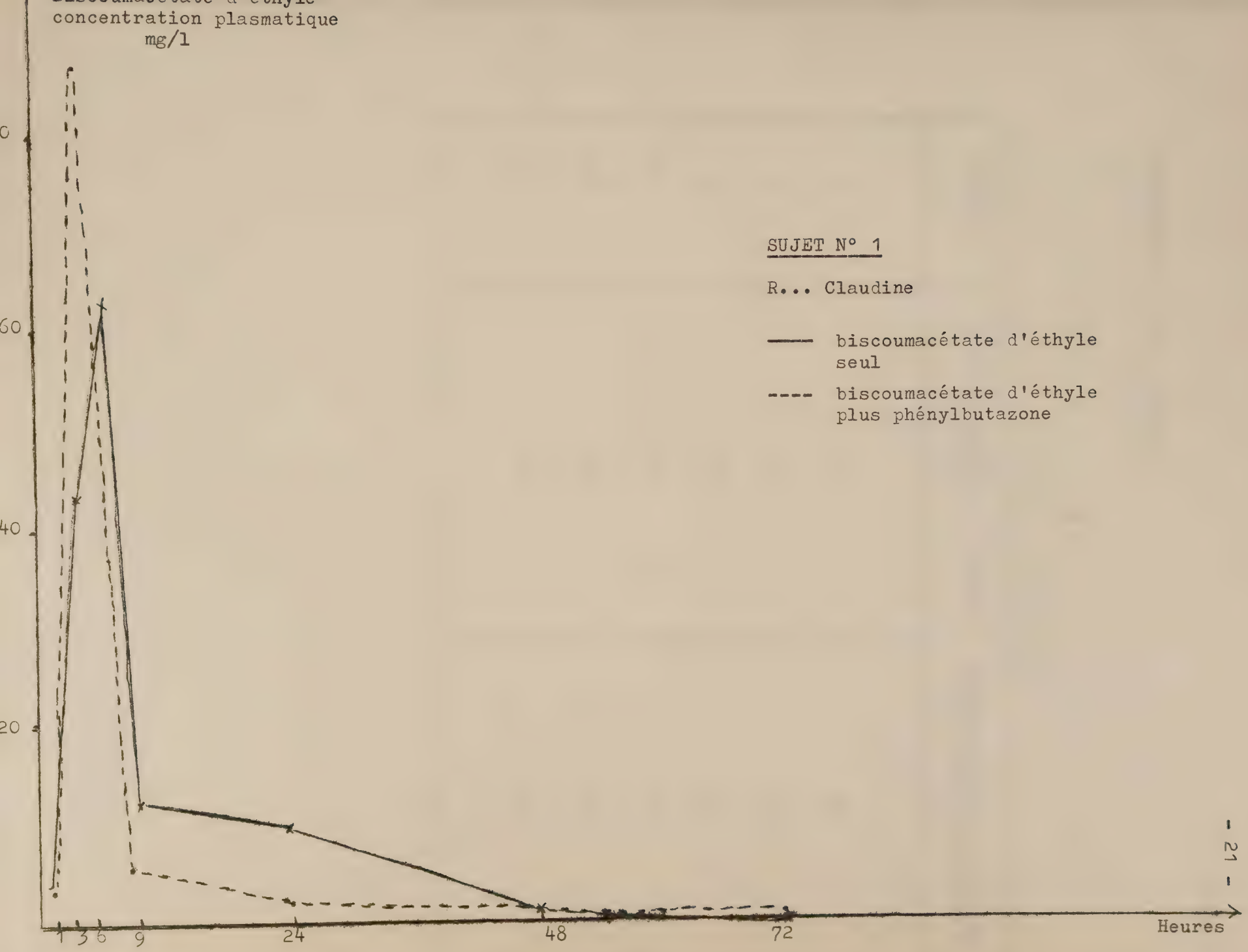
Taux de Prothrombine %

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 6 | 100 | 70 |
| 9 | 100 | 60 |
| 24 | 45 | 43 |
| 48 | 60 | 60 |
| 72 | 60 | 80 |

R... Claudine.

Taux plasmatiques de Biscoumacétate d'éthyle exprimés en ng/l.

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 3 | 2,5 |
| 3 | 41,5 | 86,5 |
| 6 | 61 | 23,7 |
| 9 | 11,7 | 4,9 |
| 24 | 8,3 | 1,9 |
| 48 | 0 | 0 |
| 72 | 0 | 0 |


Biscoumacétate d'éthyle
concentration plasmatique
mg/l
0
60
40
20
1
3
6
9
24
48
72
Heures
SUJET N° 1
R... Claudine
biscoumacétate d'éthyle seul
biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone

SUJET N° 2 : S... Marie.

Taux de prothrombine

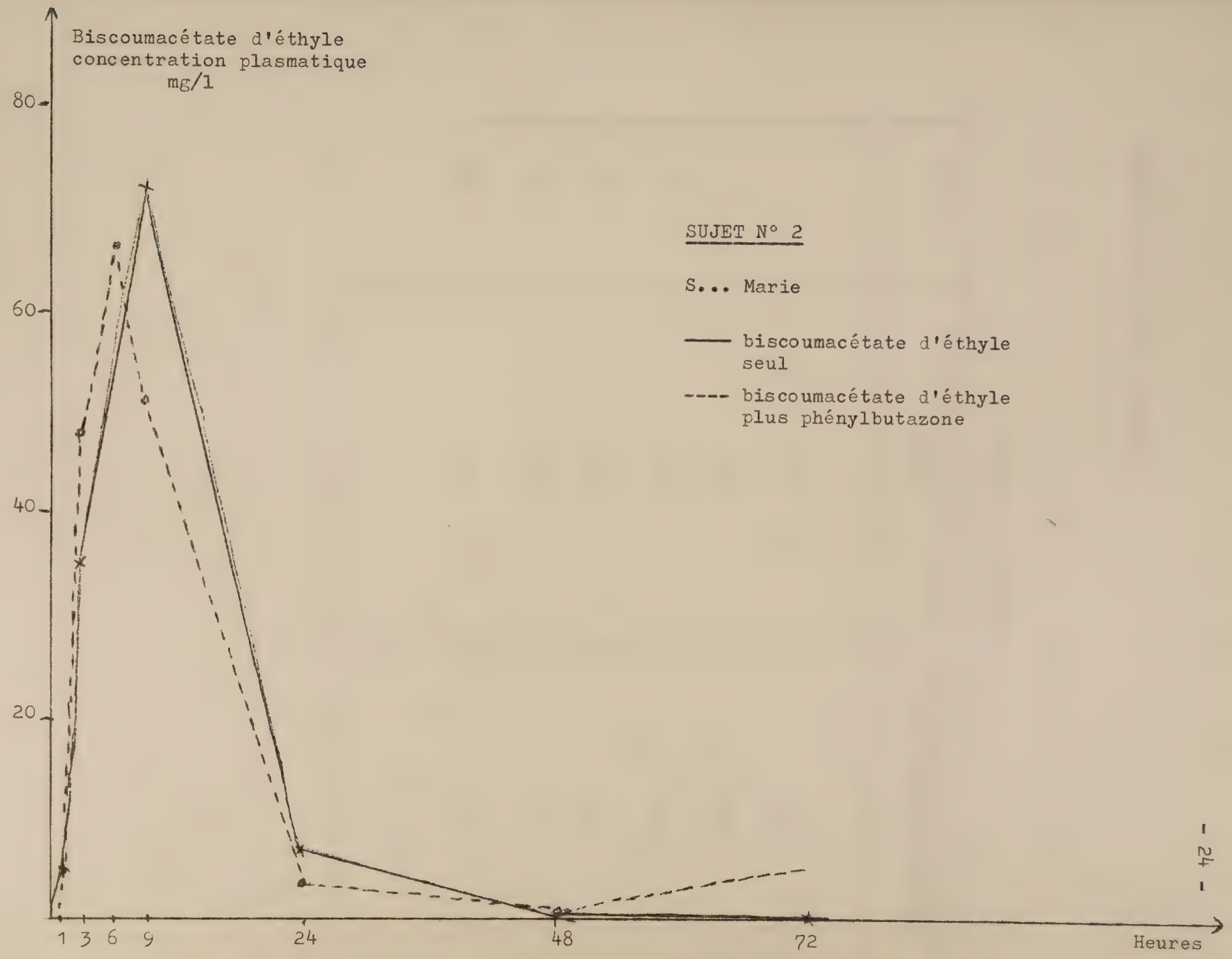
| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 80 |
| 6 | 100 | 50 |
| 9 | 60 | 60 |
| 24 | 24 | 32 |
| 48 | 45 | 26 |
| 72 | 60 | 70 |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

S... Marie.

Taux plasmatiques de biscoumacétate d'éthyle exprimés en ng/l.

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 5,5 | 0,85 |
| 3 | 36 | 48 |
| 6 | 100 | 66 |
| 9 | 72,5 | 51 |
| 24 | 6,9 | 3,2 |
| 48 | 0 | 0 |
| 72 | 0 | 5,1 |


Biscoumacétate d'éthyle
concentration plasmatique
mg/l
80
60
40
20
1 3 6 9
24
48
72
Heures
SUJET N° 2
S... Marie
biscoumacétate d'éthyle seul
biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone

SUJET N° 3 : N... Zouani.

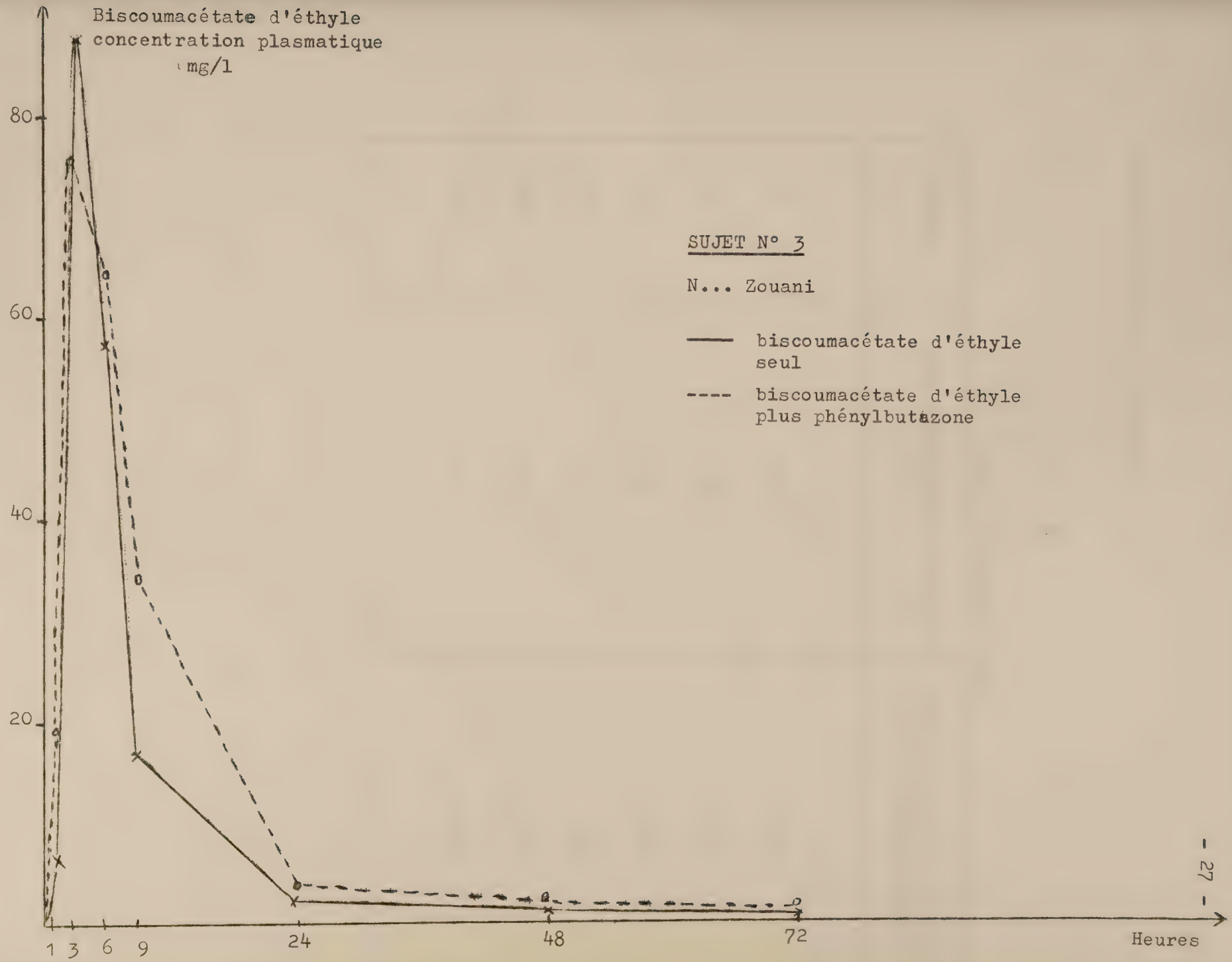
Taux de prothrombine

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 6 | 71 | 100 |
| 9 | 70 | 48 |
| 24 | 31 | 35 |
| 48 | 64 | 50 |
| 72 | 70 | 60 |

N... Zouani.

Taux plasmatiques de biscoumacétate d'éthyle en mg/l

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 6,2 | 18,7 |
| 3 | 91 | 75,3 |
| 6 | 57,5 | 64,4 |
| 9 | 16,2 | 33,4 |
| 24 | 1,5 | 5,8 |
| 48 | 0 | 1,6 |
| 72 | 0 | 0 |


Biscoumacétate d'éthyle
concentration plasmatique
mg/l
80
60
40
20
1
3
6
9
24
48
72
Heures
SUJET N° 3
N... Zouani
biscoumacétate d'éthyle seul
biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone

SUJET N° 4 : Q... Yvonne.

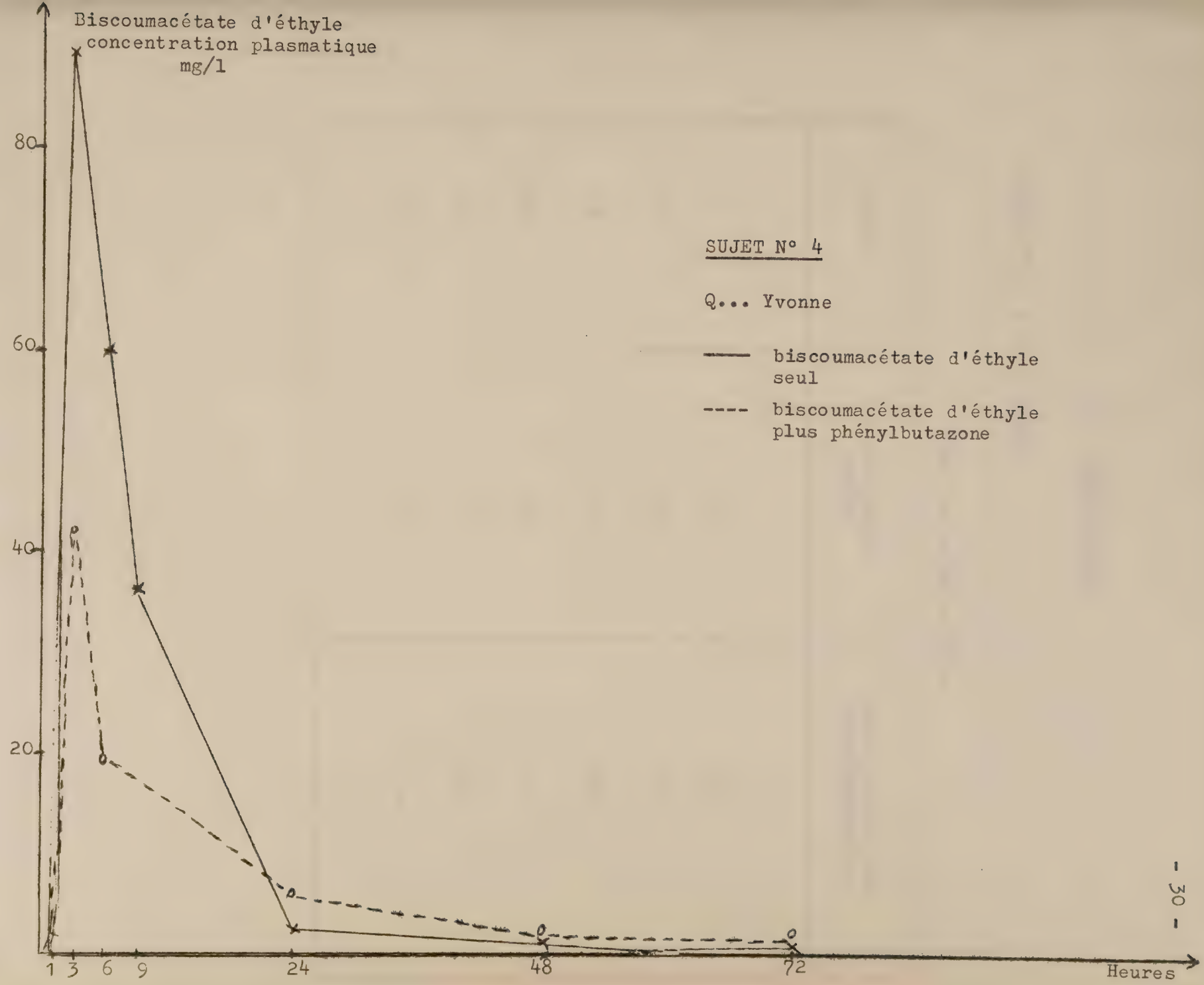
Taux de prothrombine

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 6 | 90 | 100 |
| 9 | 30 | 100 |
| 24 | 22 | 26 |
| 48 | 22 | 26 |
| 72 | 45 | 100 |

Q... Yvonne.

Taux plasmatiques de biscoumacétate d'éthyle en mg/l.

| Heures | Biscoumacétate d'éthyle seul | Biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 1,7 | - |
| 3 | 91 | 42,2 |
| 6 | 60 | 19,7 |
| 9 | 36,5 | 80,5 |
| 24 | 2,8 | 5,5 |
| 48 | 0 | 0 |
| 72 | 0 | 0 |


Biscoumacétate d'éthyle
concentration plasmatique
mg/l
80
60
40
20
1
3
6
9
24
48
72
Heures
SUJET N° 4
Q... Yvonne
biscoumacétate d'éthyle seul
biscoumacétate d'éthyle plus phénylbutazone

## II) Phénindione

SUJET N° 5 : G... Marie

Taux de prothrombine

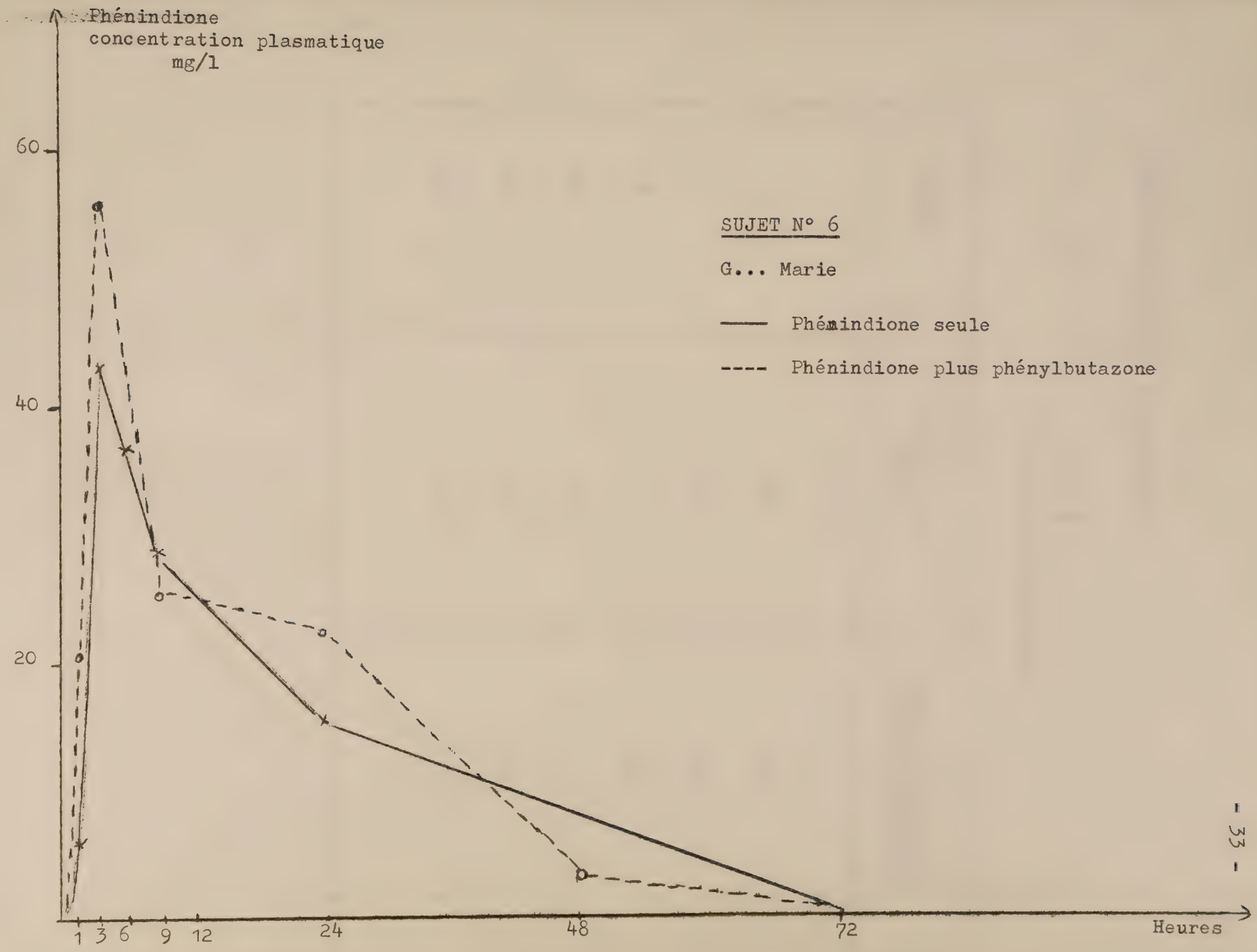
| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 6 | 100 | 100 |
| 9 | 64 | 80 |
| 24 | 22 | 33 |
| 48 | - | 20 |
| 72 | 37 | - |

G... Marie.

Taux plasmatiques de phénindione (mg/l).

| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 7,7 | 20,6 |
| 3 | 43,6 | 55,8 |
| 6 | 37 | 37,8 |
| 9 | 27,6 | 25 |
| 24 | 16,7 | 22,3 |
| 48 | - | 3,6 |
| 72 | 0 | 0 |

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |


Phénindione
concentration plasmatique
mg/l
60
40
20
1
3
6
9
12
24
48
72
Heures
SUJET N° 6
G... Marie
Phémindione seule
Phénindione plus phénylbutazone

SUJET N° 6 : M... Georgette.

Taux de prothrombine

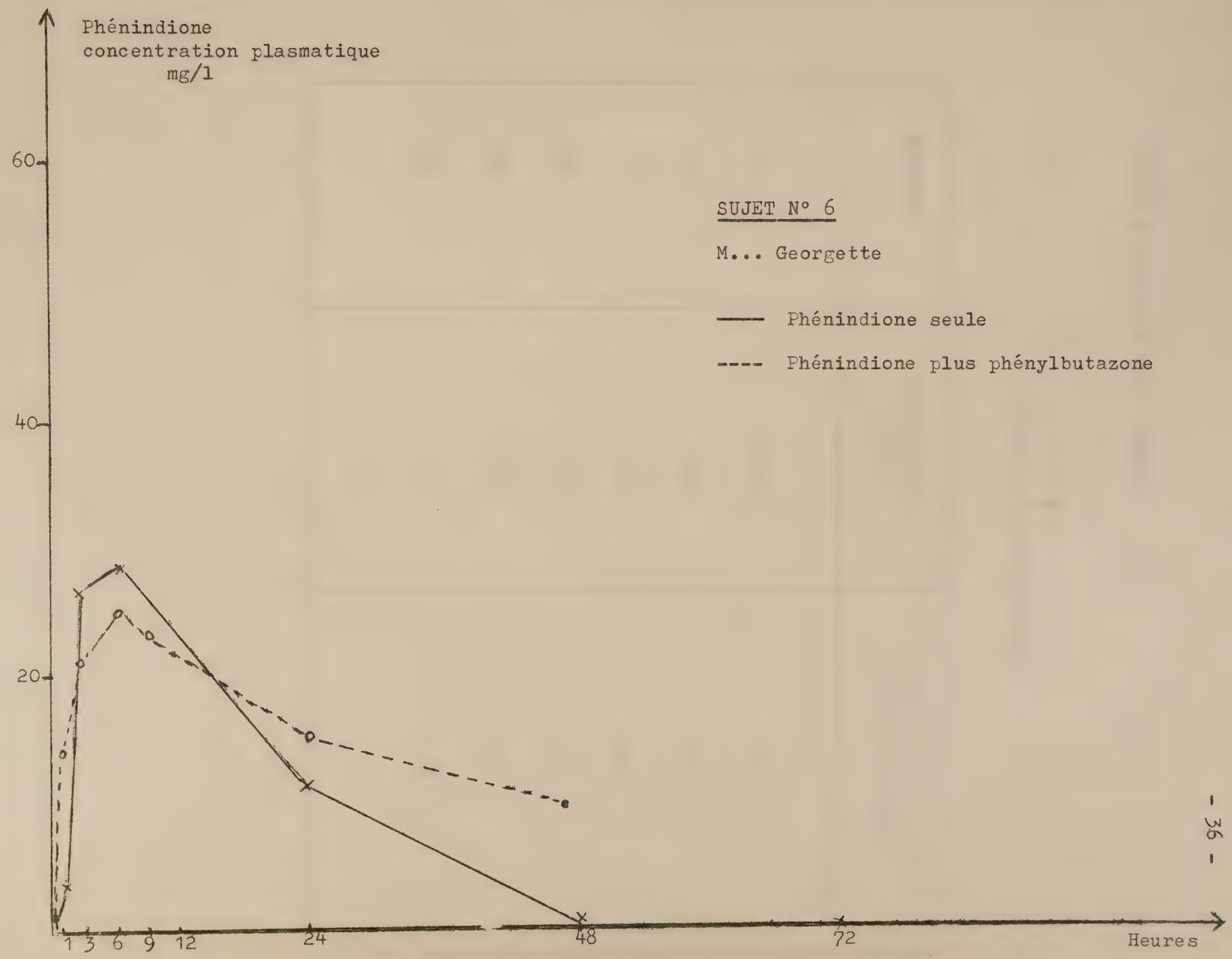
| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 6 | 100 | 100 |
| 9 | - | 100 |
| 24 | 66 | 32 |
| 48 | 33 | 30 |
| 72 | 50 | - |

M... Georgette.

Taux plasmatiques de Phénindione (mg/l)

| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 6,4 | 13,8 |
| 3 | 27,0 | 21,0 |
| 6 | 28,6 | 25,0 |
| 9 | - | 22,6 |
| 24 | 11,0 | 14,1 |
| 48 | 1,0 | 9,8 |

[illegible]


Phénindione
concentration plasmatique
mg/l
60
40
20
SUJET N° 6
M... Georgette
Phénindione seule
Phénindione plus phénylbutazone
1
3
6
9
12
24
48
72
Heures

SUJET N° 7 : Le B... Eugène

Taux de prothrombine

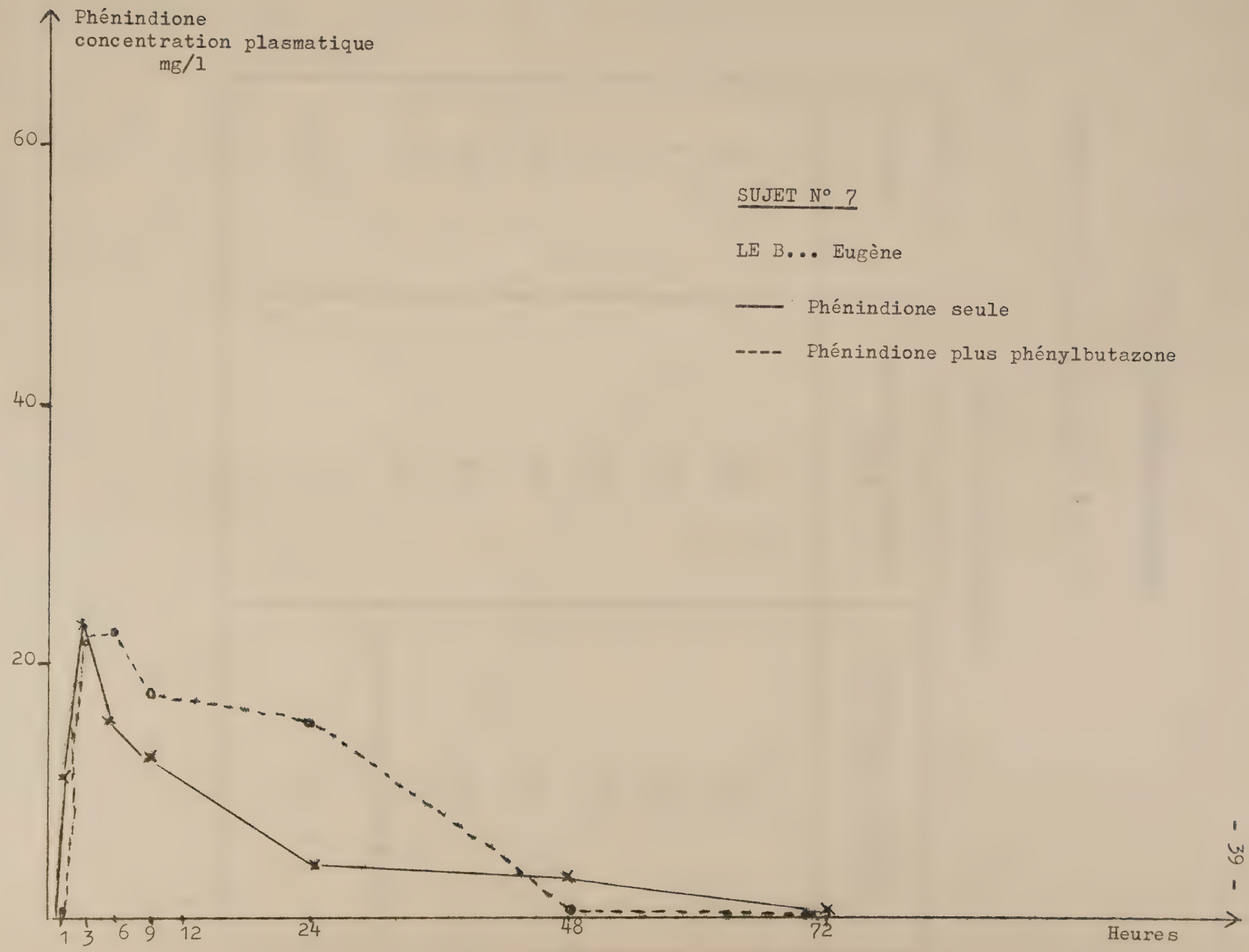
| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 50 |
| 6 | 50 | 70 |
| 9 | 60 | 40 |
| 24 | 18 | 21 |
| 48 | 17 | 19 |
| 72 | 45 | 30 |

Le B... Eugène.

Taux plasmatiques de Phénindione (mg/l).

| Heures | Phénindione seule | Phénindione plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 10,9 | 1,0 |
| 3 | 22,9 | 20,7 |
| 6 | 15,4 | 22,0 |
| 9 | 12,6 | 17,4 |
| 24 | 4,9 | 15,4 |
| 48 | 0,9 | 3,3 |
| 72 | 0 | - |

| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
|---|---|---|
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] |


Phénindione
concentration plasmatique
mg/l
60
40
20
1
3
6
9
12
24
48
72
Heures
SUJET N° 7
LE B... Eugène
Phénindione seule
Phénindione plus phénylbutazone

## III) Warfarine sodique

SUJET N° 8 : S... Gaston.

Taux de prothrombine

| Heures | Warfarine sodique seule | Warfarine sodique plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 60 |
| 6 | 100 | 70 |
| 9 | 100 | 100 |
| 24 | 64 | 60 |
| 48 | 30 | 16 |
| 72 | 26 | 11 (injection de P.P.S.B.) |
| 96 | - | 16 |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

S... Gaston

Taux plasmatiques de Warfarine sodique (mg/l)

| Heures | Warfarine sodique seule | Warfarine sodique plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 12,1 | 0 |
| 3 | 1,4 | 2,8 |
| 6 | 0,7 | 0 |
| 9 | 0 | 0 |
| 24 | 0 | 0 |
| 48 | 0 | 7,5 |
| 72 | 0 | 1,2 |

Warfarine sodique
concentration plasmatique
mg/l
SUJET N° 8
S... Gaston
Warfarine seule
Warfarine plus phénylbutazone
10
1
3
6
9
24
48
72
Heures

SUJET N° 9 : B... Marie.

Taux de prothrombine

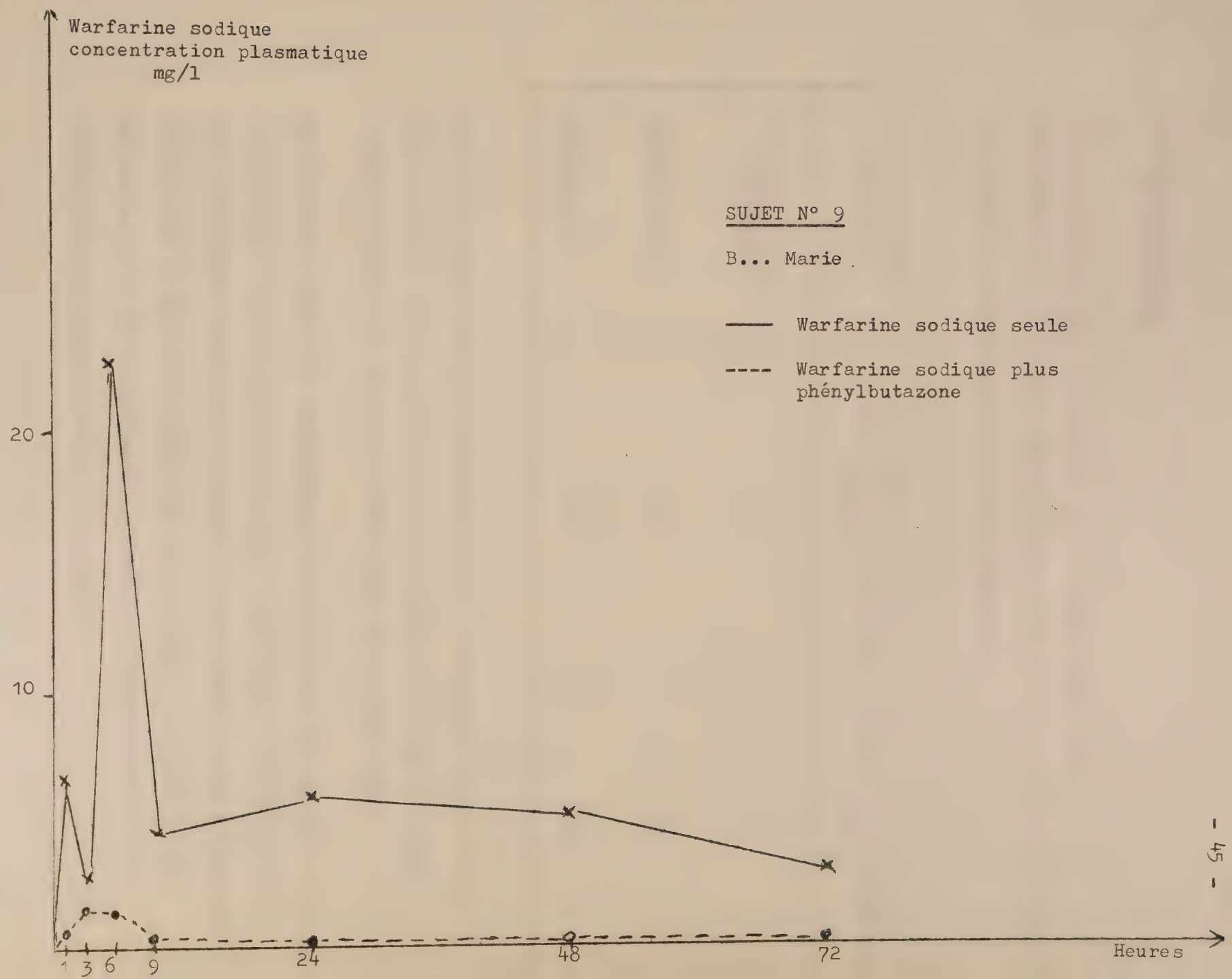
| Heures | Warfarine sodique seule | Warfarine sodique plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 70 |
| 6 | 100 | 60 |
| 9 | 100 | 100 |
| 24 | 50 | 65 |
| 48 | 34 | 22 |
| 72 | 40 | 21 |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

B... Marie.

Taux plasmatiques de Warfarine sodique (mg/l).

| Heures | Warfarine sodique seule | Warfarine sodique plus phénylbutazone |
|---|---|---|
| 1 | 6,6 | 0,2 |
| 3 | 2,7 | 1,4 |
| 6 | 22,8 | 0,7 |
| 9 | 4,3 | 0 |
| 24 | 5,7 | 0 |
| 48 | 5 | 0 |
| 72 | 2,9 | 0 |


Warfarine sodique
concentration plasmatique
mg/l
SUJET N° 9
B... Marie
Warfarine sodique seule
Warfarine sodique plus
phénylbutazone
20
10
1
3
6
9
24
48
72
Heures

## IV) Commentaires

1) Variations des intensités des effets observés.

L'intensité de l'effet anticoagulant observé a été défini comme le taux de prothrombine minimum observé :

| Anticoagulant utilisé | Sans phénylbutazone (taux de prothrombine moyen) | Avec phénylbutazone (taux de prothrombine moyen) |
|---|---|---|
| biscoumacétate d'éthyle | 30 | 34 |
| phénindione | 23 | 23 |
| warfarine | 30 | 16 |

Il n'y a donc pas de différence dans l'intensité de l'effet observé dans les expériences où le biscoumacétate d'éthyle a été utilisé. Il en est de même avec le phénindione.

En revanche, avec la warfarine, chez le sujet N° 8, il a été observé une hypocoagulabilité plus importante en association avec la phénylbutazone. Soixante douze heures après l'administration de l'anticoagulant, la découverte d'un taux de prothrombine à 11 % a nécessité l'arrêt de l'expérience avec administration immédiate de P.P.S.B.

2) Latence de l'effet observé.

La latence est le temps au bout duquel le taux de prothrombine minimum est observé :

| Anticoagulant | Sans phénylbutazone (heures) | Avec phénylbutazone (heures) |
|---|---|---|
| biscoumacétate d'éthyle | 30 | 36 |
| phénindione | 48 | 48 |
| warfarine | 60 | 72 |

En moyenne, la latence a été la même dans le cas d'administration de l'antivitamine K seule et dans le cas de l'association avec la phénylbutazone.

3) Durée de l'effet observé.

Le temps de retour à la normale du taux de prothrombine a été extrêmement différent d'un sujet à l'autre, mais il n'a pas été observé de différence lorsque l'on a associé la phénylbutazone.

4) Concentrations plasmatiques observées :

Il n'est pas possible avec ces résultats de calculer les demi-vies plasmatiques des différentes antivitamines K. On peut cependant comparer les concentrations maximales d'antivitamines K observés en présence ou en l'absence de phénylbutazone. Les résultats obtenus sont consignés sur le tableau.

| Antivitamine K étudiée | Concentrations plasmatiques observées en ng/l (M ± Sm) | |
|---|---|---|
| | Antivitamine K seule | Antivitamine K plus phénylbutazone |
| biscoumacétate d'éthyle | 72,5 ± 12 | 77,1 ± 3,7 |
| phénindione | 31,7 ± 5,1 | 33,8 ± 9,5 |
| warfarine | 17,4 ± 3,8 | 4,4 ± 2,1 |

Aucune variation n'a été observée pour le biscoumacétate d'éthyle et la phénindione ; dans le cas de la warfarine, il semble qu'il y ait une diminution nette de cette concentration maximale en présence de phénylbutazone : les résultats ne sont pas significatifs car en raison du risque d'hémorragies, aucun autre essai associant warfarine et phénylbutazone n'a été réalisé.

# T R O I S I E M E  P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

## D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

### I) LES INTERACTIONS ENTRE PHENINDIONE, BISCOUMACETATE D'ETHYLE ET PHENYLBUTAZONE

Peu de publications ont été consacrées aux interactions entre phénindione, biscoumacétate d'éthyle et phénylbutazone. Une publication purement clinique fait état en 1955 d'une interaction entre le biscoumacétate d'éthyle et la phénylbutazone (13) : Cette association avait été proposée dans le but d'associer les propriétés anticoagulantes de l'antivitamine K aux propriétés inflammatoires de la phénylbutazone. Dans tous les cas, l'association nécessita une diminution de la posologie de l'antivitamine K. L'étude des taux plasmatiques montrait une augmentation de la demi-vie de l'anticoagulant que les auteurs attribuaient à une diminution de l'élimination rénale du médicament. Une publication fait également état d'accidents survenus avec la phénindione (14). L'emploi fréquent de ces deux substances,comparé à la relative rareté des accidents rapportés, semble montrer que leur association ne modifie pas

généralement l'effet de l'anticoagulant. Nos résultats confirment ce point de vue.

II) INTERACTIONS ENTRE WARFARINE ET PHENYLBUTAZONE

Ces effets ont déjà été décrits chez l'homme :

En 1964, Fox rapporte un cas d'association d'oxyphénylbutazone et de warfarine sodique où le taux de prothrombine est passé de 23 à 5 % en moins d'une semaine (15). Eisen et Yonkers (16) rapportent cinq cas de malades traités par de la warfarine sodique qui ont présenté des accidents après administration de phénylbutazone. Ils comparent ces cinq cas à dix sujets qui reçurent de la phénylbutazone exclusivement et qui ne présentèrent pas de troubles de la coagulation.

Dans les deux publications précédentes, les auteurs n'apportent pas de précisions quant au mécanisme d'action. Outre une diminution importante du taux de prothrombine, l'association a entraîné le plus souvent des hémorragies gastro-intestinales avec des ulcérations peptiques (3) (4).

D'autres auteurs (17) expliquent la potentialisation de la warfarine par sa défixation des protéines plasmatiques sous l'influence de la phénylbutazone:

L'administration de warfarine à raison de 1,5 mg/kg per os chez trois sujets normaux et chez un sujet présentant une résistance héréditaire à cette antivitamine K a été entreprise. Puis 400 à 600 mg de phénylbutazone par jour ont été administrés per os

pendant une période de onze jours. Les concentrations plasmatiques et la demi-vie de l'anticoagulant diminuèrent de façon importante tandis que l'effet anticoagulant augmentait significativement. Chez le sujet présentant une résistance héréditaire à la warfarine, l'association de 400 mg de phénylbutazone per os et de 55 mg de warfarine sodique per os entraîna une diminution du taux de prothrombine jusqu'à 23 %. La concentration de warfarine observée dans le plasma était la moitié de celle que l'on pouvait attendre d'après la dose de warfarine choisie. Cependant, les auteurs soulignent la difficulté du dosage plasmatique de la warfarine en présence de phénylbutazone. Les variations observées dans les concentrations plasmatiques de warfarine sont à interpréter avec prudence du fait du peu de spécificité du dosage. Ces résultats confirment cependant nos propres constatations : en présence de phénylbutazone, la concentration plasmatique de warfarine est considérablement diminuée.

Ces résultats observés chez l'Homme, ont été confirmés (17) par des études faites in vitro, par les mêmes auteurs montrant un déplacement par la phénylbutazone de la warfarine fixée sur les albumines plasmatiques.

Une étude similaire fut entreprise chez six sujets qui reçurent 1,5 mg/kg de warfarine per os en une seule fois. Le taux de prothrombine et les concentrations plasmatiques en warfarine

furent déterminés pendant cinq jours et plus chez ces sujets. Après trois semaines, 200 mg de phénylbutazone furent administrés en une seule fois, aux mêmes sujets par voie orale, puis de nouveau la même dose de warfarine. Une augmentation sensible du temps de Quick et une diminution de la concentration plasmatique en anticoagulant fut observée après phénylbutazone. Les dosages ont été réalisés par une méthode fluorométrique plus spécifique (18). Les auteurs attribuent l'effet observé à une défixation de l'anticoagulant de ses sites protéiques.

Chez le Chien, l'administration chronique de 1 mg/kg, par voie orale, de bishydroxycoumarine associée soit à 50 mg de phénylbutazone, soit à 50 mg de Tolbutamide,a entraîné un effet variable selon le temps : (19) dans un premier temps, potentialisation de l'action de la bishydroxycoumarine, et dans un second temps inhibition. Les auteurs expliquent ces observations par un double mécanisme :

Dans un premier temps, déplacement de l'anticoagulant de sa fixation plasmatique, puis dans un second temps, stimulation du métabolisme de l'anticoagulant. La potentialisation observée chez le Chien est moins intense que celle qui survient chez l'Homme, ce que les auteurs expliquent par une fixation protéique qualitative et quantitative moins grande de la warfarine sur les protéines plasmatiques canines par rapport à celle qui est mesurée chez l'Homme.

L'effet de la phénylbutazone sur le métabolisme de la warfarine a été également étudié chez six sujets normaux par O'Reilly et Lévy (20). Ils ont administré de la warfarine à la dose de 1,5 mg/kg per os en une seule fois, puis ils ont mesuré chez ces sujets le taux de prothrombine et la concentration plasmatique en anticoagulant pendant cinq jours. Ils ont ensuite administré aux mêmes individus une dose de charge de phénylbutazone et répété l'expérience. La phénylbutazone ne modifie pas l'activité du complexe prothrombique, ni la synthèse de prothrombine en l'absence de warfarine. Ils en concluent que la phénylbutazone déplacerait la warfarine de ses sites plasmatiques et augmenterait par conséquent la fixation du médicament sur les sites récepteurs spécifiques hépatiques et au niveau des enzymes susceptibles de la dégrader.

A côté de ces études portant sur une dose de charge de warfarine, des études ont été entreprises chez le Cobaye où Von Montigel (21) n'a pas observé de modifications de l'action de la warfarine avec une dose unique de phénylbutazone, mais en revanche, une potentialisation en présence de doses chroniques de phénylbutazone,associée à la warfarine administrée soit en prise unique, soit de façon chronique.

Personnellement, nous n'avons retrouvé un effet potentialisateur de la phénylbutazone qu'une fois sur deux : si l'on tient compte de l'emploi étendu de cette substance en thérapeutique, on peut

penser que les accidents, bien que possibles,sont peu fréquents.

## III) LES MECANISMES D'INTERACTION POSSIBLES ENTRE LA WARFARINE ET LA PHENYLBUTAZONE

Comment expliquer les accidents rapportés ?
Trois types d'interactions peuvent être envisagées, mettant en cause des mécanismes biochimiques d'interférence :

1) Au niveau rénal :
Cette explication, déjà proposée dans le travail de Sigg (13), a été reprise en 1965 par Weiner (22) qui étudia l'élimination du dicoumarol avant et après traitement par la phénylbutazone. Le métabolite hydroxylé de celle-ci, l'oxyphénylbutazone réduirait l'élimination du Dicoumarol entraînant par conséquent une augmentation de l'effet pharmacologique. Ces hypothèses restent peu satisfaisantes puisque le biscoumacétate d'éthyle n'est pratiquement pas excrété tel quel dans les urines et que ses métabolites n'ont pratiquement pas d'action anticoagulante (8).

2) Au niveau hépatique :
L'hypothèse d'une modification du métabolisme hépatique de l'antivitamine K a été proposée. Cette action a déjà été démontrée pour un certain nombre de substances : le phénobarbital accélère le métabolisme de la bishydroxycoumarine par stimulation de la dégradation de celle-ci chez l'Animal comme chez

l'Homme (24). De même, le glutéthimide, l'amobarbital, le sécobarbital et le méprobamate diminuent la demi-vie plasmatique de la warfarine par stimulation des enzymes hépatiques qui dégradent la warfarine chez le Chien (25).
Ces études furent ensuite reprises chez l'Homme où il fut confirmé que le glutéthimide réduit de façon significative les concentrations plasmatiques et la demi-vie de la warfarine.
Le chloral, la bétaïne diminuent également ces paramètres (24).
Une action similaire a été proposée pour la phénylbutazone, mais aucun argument solide ne permet d'étayer cette théorie (26) (27).

3) Au niveau plasmatique :
Solomon et Schrogie (28) ont les premiers proposé un mécanisme de défixation protéique de la warfarine sur l'albumine plasmatique. En utilisant des concentrations croissantes d'albumine et une concentration constante de warfarine marquée, les auteurs ont montré que la quantité de warfarine fixée croît progressivement pour atteindre un maximum. Pour une concentration de 0,15 mM/l d'albumine et de $3,3.10^{-3}$ mM/l de warfarine, la proportion de warfarine fixée est de 94 %. Les auteurs ont ensuite étudié la défixation de la warfarine liée à l'albumine plasmatique par différentes substances. La défixation a été mesurée par la méthode d'ultracentrifugation, en utilisant de la warfarine marquée au $^{14}C$, les doses des différentes substances étant choisies de manière à correspondre à des doses

thérapeutiques usuelles. Le déplacement de la warfarine marquée par la warfarine non marquée fait passer la fixation de l'anticoagulant marqué de 93,7 % à 28 %. Pour obtenir une défixation équivalente, les auteurs durent utiliser trois fois plus de molécules de phénylbutazone, six fois plus de molécules de d-thyroxine, vingt-cinq fois plus de sulphaphénazole et trente fois plus d'acide chlorophénoxy isobutyrique. L'atropine et le phényramidol sont pratiquement inefficaces pour défixer la warfarine. Les acides seraient donc beaucoup plus efficaces pour défixer la warfarine de sa liaison protéique que les bases. Quant à la phénylbutazone, sa fixation se ferait sur le même site que l'anticoagulant, les constantes d'affinité étant les mêmes. L'acide chlorophénoxyisobutyrique, en revanche, se fixerait sur des sites différents sur la molécule d'albumine. C'est un inhibiteur non compétitif qui pourrait agir par modification allostérique.

En 1968, les mêmes auteurs ont étudié, toujours par la technique d'ultrafiltration, l'action de plusieurs autres médicaments sur la fixation de la phénylbutazone $^{14}C$ et de la warfarine $^{14}C$ par l'albumine. Le tolbutamide, la sulfaméthoxypyridazine et l'acide chlorophénoxyisobutyrique inhibent la fixation de la warfarine sur l'albumine de façon compétitive. La phénylbutazone et la warfarine semblent se lier sur le même site de la molécule d'albumine. Reprenant les études précédentes sur la défixation des médicaments par différents acides, les auteurs

mesurent la défixation de la phénylbutazone et de la warfarine par l'acide laurique, l'acide myristique et l'acide stéarique (29). L'acide laurique est un inhibiteur compétitif de la fixation de la phénylbutazone et de la warfarine sur l'albumine. Dans le cas particulier de l'acide chlorophénoxyisobutyrique, le déplacement qui avait été décrit comme non compétitif dans l'étude précédente, serait en fait compétitif à fortes doses et non compétitif à faibles doses. Il y aurait au moins deux sites de fixation pour cette molécule. Les constantes d'affinité des acides gras pour l'albumine augmenteraient avec la longueur de la chaîne d'acide gras. Le fait que ces substances soient toutes ionisées à pH 7,4 semble en faveur d'une fixation sur un site cationique de l'albumine, bien qu'il n'y ait aucune information sur la nature exacte de ce site. Pour d'autres molécules, en particulier les détergents, la fixation sur l'albumine pourrait se faire par changement conformationnel. Le site de fixation serait alors dénué de véritable spécificité.

Cherchant à obtenir une défixation de la warfarine fixée sur l'albumine, Sellers et Koch-Weser (30) ont montré que l'acide méfénamique, l'acide étacrinique et le diazoxide entraînaient une défixation importante. A partir des résultats obtenus <u>in vitro</u>, les auteurs supposent qu'un déplacement de 66 à 100 % de l quantité totale fixée pourrait être observée <u>in vivo.</u>

Rudman et collaborateurs ont émis l'hypothèse que la fixation

de la warfarine sur l'albumine peut se faire sur trois types de sites dont les affinités sont différentes :

Warfarine

| n<br>nombre de sites | K<br>affinité $M^{-1}$ |
|---|---|
| $n_1$ : 0,9 ± 0,2 | $8 \times 10^4 \pm 2 \times 10^4$ |
| $n_2$ : 10,5 ± 1,7 | $1 \times 10^3 \pm 0,2 \times 10^3$ |
| $n_3$ : 30 ± 12 | 50 ± 30 |

L'existence de plusieurs types de sites ayant des constantes d'affinité différentes implique la possibilité de défixer partiellement le médicament des sites dont la constante d'affinité pour la substance est inférieure à celle de la substance défixante, le déplacement n'intervenant qu'au niveau de ces sites. La phénylbutazone aurait, dans cette hypothèse, une constante d'affinité pour les sites de la warfarine suffisamment élevée pour déplacer cette dernière.

IV) RETENTISSEMENT THERAPEUTIQUE DE LA DEFIXATION PROTEIQUE.

Les variations dans la fréquence et l'importance des accidents observés peuvent avoir plusieurs explications :

Pour que la défixation soit suivie d'une modification d'effet, il est nécessaire que la quantité déplacée soit suffisamment

importante. Il faut donc que la quantité fixée soit élevée, c'est à dire que la concentration plasmatique en anticoagulant soit elle-même élevée. Si le pic plasmatique de phénylbutazone survient alors que la concentration en antivitamine K est basse dans le plasma, la quantité défixée sera faible ou nulle et aucune manifestation clinique ne sera observée. Dans les expériences effectuées, cet écueil a été évité par une administration simultanée des deux substances permettant d'obtenir des taux plasmatiques élevés en même temps pour les deux substances.

La nécessité de déplacer une quantité importante d'antivitamine K pour obtenir un effet clinique net s'explique par un phénomène de redistribution du médicament qui est commun à toutes les petites molécules fixées sur les protéines plasmatiques. Gillette a essayé de quantifier ce phénomène (32) (33) (34). Si l'on suppose que le médicament est lié à un seul type de site plasmatique, soit :

- A la quantité totale de substance présente dans l'organisme.
- C et $V_0$ la concentration et le volume de distribution de la forme libre.
- B et $V_1$ la concentration et le volume de distribution de la forme liée.
- P la concentration en sites de liaison plasmatique .
- K la constante de dissociation du système.

On a : $A = CV_o + BV_1 = CV_o = \frac{CPV_1}{C + K}$

Pour un homme de 70 kg, le volume de distribution de la forme libre est d'environ 50 litres et le volume de distribution de la forme liée est de 5,5 litres. En conséquence, une défixation entraînera une modification beaucoup plus importante au niveau du plasma que des tissus. Si l'on suppose une défixation de 90 % par une substance et soit $C_1$ et $C_2$ les concentrations de la forme libre en absence et en présence de la substance défixante, on aura :

$$A = 50\ C_2 = 50\ C_1 + \frac{5,5\ C_1P}{C_1 + K}$$

$$C_2 = C_1 + \left(\frac{5,5}{50}\right)\cdot\frac{C_1P}{C_1 + K} = C_1 + \frac{5,5}{50}\cdot\left(\frac{0,9}{0,1}\right) C_1 = 1,99\ C_1$$

Pour une défixation de 90 %, la quantité de substance au niveau des tissus n'aura donc augmenté que d'une fois. Pour une défixation beaucoup plus faible, les concentrations tissulaires ne varient pratiquement pas, ce qui laisse supposer que l'effet observé ne sera pratiquement pas modifié. En règle générale, on admet que la défixation protéique n'a de conséquences pharmacologiques que si elle affecte au moins 50 % de la quantité médicamenteuse fixée. En outre, cette hypothèse ne tient pas compte des autres modifications dans le métabolisme

de la substance et en particulier de ses transformations et de son élimination. Celles-ci peuvent s'ajouter aux effets de la défixation ou au contraire s'y opposer. On sait d'autre part que le biscoumacétate d'éthyle et la phénindione étant des esters instables dans le plasma, leur concentration plasmatique est de ce fait peu importante, ce qui implique que la quantité éventuellement défixée est le plus souvent faible, sans traduction clinique.

Par ailleurs, la concentration maxima plasmatique observée pour les trois antivitamines K utilisées ne peut être considérée dans l'absolu : la quantité nécessaire pour obtenir une hypocoagulabilité franche varie pour chaque antivitamine K, ce qui implique que la quantité devant être défixée pour obtenir un effet observable varie selon l'antivitamine K considéré. On peut donc rapporter la concentration maximum observée dans le plasma à la quantité administrée : Lorsque ce rapport est élevé, la possibilité d'accidents toxiques sera plus grande que si ce rapport est faible. Il est environ trois fois plus élevé pour la warfarine que pour la phénindione ou le biscoumacétate d'éthyle.

L'existence de sites d'affinité différentes pour la warfarine sur l'albumine permet d'envisager une troisième hypothèse : la warfarine pourrait être déplacée de ses sites protéiques par la phénylbutazone car la constante d'affinité de celle-ci serait supérieure à celle de certains des sites de la warfarine.

Les constantes d'affinité retrouvées in vitro, pour le biscoumacétate d'éthyle et la phénindione, seraient en faveur de cette hypothèse :

La phénylbutazone aurait une constante d'affinité de 34 600 tandis que le biscoumacétate d'éthyle aurait une constante d'affinité de 284 500 et la chlorophénindione une constante d'affinité de 1 200 000. On conçoit que dans ces conditions, il ne puisse y avoir de défixation de ces antivitamines K par la phénylbutazone, mais qu'au contraire, la phénylbutazone soit déplacée par eux.

# CONCLUSION

La relative rareté des accidents observés avec l'association de warfarine et de phénylbutazone s'explique mal si une défixation protéique est seule en cause.

C'est la raison pour laquelle on ne peut éliminer à priori d'autres interférences ,soit une hypersensibilité individuelle, soit l'existence d'un trouble de la coagulation préexistant révélé par la thérapeutique. A cette notion de terrain peuvent s'ajouter d'autres facteurs :

- purement pharmacologiques :
  addition à l'effet anticoagulant propre d'effets secondaires de la phénylbutazone, ce qui semble infirmé à l'heure actuelle.

- purement métaboliques :
  A la défixation protéique peut s'ajouter d'autres interférences métaboliques allant soit dans le sens d'une potentialisation, soit dans le sens d'un antagonisme de l'effet anticoagulant.

# C O N C L U S I O N   G E N E R A L E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'étude des interactions entre la phénylbutazone et trois antivitamines K a été entreprise chez l'Homme.

Les trois antivitamines K choisies sont le biscoumacétate d'éthyle, la phénindione, la warfarine sodique.

Chacun des trois médicaments a été administré séparément à un volontaire par voie orale, en une seule prise (dose de charge). L'évolution du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique en antivitamine K a été suivie pendant 72 heures. Après un délai suffisant, la phénylbutazone a été administrée à chaque sujet à raison d'un suppositoire (250 mg) toutes les douze heures, puis une nouvelle dose de charge de la même antivitamine K lui a été administrée. L'évolution de la concentration plasmatique et du taux de prothrombine a été suivie comme précédemment.

Aucune modification du taux de prothrombine, ni de la concentration plasmatique n'a été observée pour la phénindione et le biscoumacétate d'éthyle. En revanche, avec la warfarine sodique, dans un cas sur deux, la phénylbutazone a entraîné une hypocoagulabilité nettement plus importante que celle observée avec la warfarine seule.

Les interactions entre phénylbutazone et antivitamine K peuvent être attribuées à plusieurs mécanismes :

La défixation de l'antivitamine K de ses sites protéiques semble la plus probable, bien qu'elle n'explique pas l'inconstance de l'effet observé. En ce qui concerne le biscoumacétate d'éthyle et la phénindione, l'absence de modification observée pourrait s'expliquer par une affinité plus forte pour l'albumine empêchant la phénylbutazone de les défixer. D'autres mécanismes pourraient également entrer en jeu, tels qu'une hypersensibilité individuelle ou un trouble de la coagulation préexistant.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur Jean HAZARD

VU, le Doyen,

M. le Professeur RAPIN

VU, le Recteur,

M. MALLET

# B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - HUSSAR D.A. -

Oral anticoagulants - Their interactions.

J. of the Am. Pharm. Ass. 1970, 10, 78-82.

2 - MUSTARD J.F. and PUCKHAM M.A. -

Biochemistry of primary hemostasis.

Plenary session papers XII Congress of International society of hematology, New York 1968, p. 306-314.

3 - BRODIE B.B., LOWMAN E.W., BURNS J.J., LEE P.R., CHENKIN T., GOLDMAN A., WEINER M. and STEELE J.M. -

Observations on antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone and some comparisons with cortisone.

Amer. J. Med. 1954, 16, 181-190.

4 - HEINRICH H.G. -

Die Behandlung der Thrombophlebitis mit dem pyrazolderivät Butazolidin und dessen Einfluss auf das Blutgerinnungsystem.

Z. Gesamte Inn. Med. Ihre Grenzgeb. 1967, 12, 49-50.

5 - HUMBLE J.G. -

Anomalies of blood clotting in patients on Butazolidin read before Empire Rheumatism Council Symposium on Butazolidin.

Londres, 13 Novembre 1953.

6 - GOODMAN L.S. et A., GILMAN A. -
The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan-Ed., New-York 1970.

7 - BLATRIX C., TILLEMENT J.P., ISRAEL J. et CHARONNAT S. -
Métabolisme des antivitamines K.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1968, 12, 6, 568-574.

8 - O'REILLY R.A. and AGGELLER P.M. -
Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man.
Pharmacol. Rev. 1970, 22, 35-96.

9 - BURNS J.J., WEINER M., SIMSON G., BRODIE B.B. -
The biotransformation of ethyl Biscoumacetate (Tromexan) in Man, Rabbit and Dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953, 108, 33.

10 - MILLAR G.J., MERSEREAU M.O., LOWENTHAL J. and JAQUES L.B. -
Distribution of Phenylindonedione in blood and tissues after oral and intravenous administration.
Thrombosis and Diathesis haemorrhagica. 1958, 2, 236-249.

11 - O'REILLY R.A., AGGELER P.M., HOOG M.S. and LEONG L. -
Studies on the coumarin anticoagulant drugs : the assay of Warfarin and its biological application.
Thrombosis et diathesis haemorragica. 1969, 8, 82-85.

12 - BURNS J.J., ROSE R.K., CHENKIN T., GOLDMAN A., SCHUBERT A. and BRODIE B.B. -

The physiological disposition of phenylbutazone in man and a method for its estimation in biological material.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953, 126, 346-357.

13 - SIGG (Von) A., PESTALOZZI H., CLAUSS A. und KOLLER F. -

Verstärkung des Anticoagulantienwirkung durch Butazolidin.

Sweiz. Mediz. Wochenschrift 1956, 86, 1194-1195.

14 - KINDERMANN A. -

Vaskuläres allergid nach Butalidon und Gefahren kombinierter Anwendung mit Athrombon (Phenylindandion).

Dermat. Wochenschrift. 1961, 143, 172-178.

15 - FOX S.L. -

Potentialisation of anticoagulants caused by pyrazole compounds.

J. Amer. Med. Ass. 1964, 188, 320-321.

16 - EISEN M.J., YONKERS M.D. -

Combined effect of sodium warfarin and phenylbutazone.

J. Amer. Med. Ass., 1964, 189, 64-65.

17 - AGGELER P.M., O'REILLY R.A., LEONG L., KOWITZ P.E. -

Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone.

The new England J. of Med. 1967, 276, 496-501.

18 - O'REILLY R.A. and AGGELER P.M. -
Phenylbutazone potentiation of anticoagulant effect : fluorometric assay of warfarin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 128, 1080-1082.

19 - WELCH R.M., HARRISON Y.E., CONNEY A.H. and BURNS J.J. -
An experimental model in dog for studying interactions of drugs with bishydroxycoumarin.
Clin. Phar. and Ther. 1969 , p. 817-825.

20 - O'REILLY R.A., LEVY G. -
Pharmacokinetic analysis of potentiating effect of phenylbutazone on anticoagulant action of warfarin in man.
J. Pharm. Sci. 1970, 59, 1258-1260.

21 - MONTIGEL (Von) C. -
Die Gerinnungsverzögunde Wirkung der Cumarine und deren Beinflussung durch Barbiturate, Butazolidin und andere Substanzen in vivo.
Pharmaco. Labor. Geigy A.G. Basel, p. 386-393.

22 - WEINER M., SIDDIQUI A.A., BOSTANCI N., DAYTON P.G. -
Drug interactions : the effect of combined administration on the half-life of coumarin and pyrazole drugs in man.
Fed. Proc. 1965, 124, 72.

23 - LEVY G., O'REILLY R.A., AGGELER P.M., KEECH G.M. -
Pharmacokinetic of the effect of barbiturate on the anticoagulant action of warfarin in man.
Clin. Pharmacol. Ther.1970, 11, 372-377.

24 - MAC DONALD M.G., ROBINSON D.S., SYLWESTER D. and JAFFE J.J.
The effects of phenobarbital, chloral betaïne, and glutethimide administration on warfarin plasma levels and hypoprothrombinemic responses in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 1969, 10, 80-84.

25 - HUNNINGSHAKE D.B. and AZARNOFF D.L. -
Drugs interactions with warfarin.
Arch. Inter. Med. 1968, 121, 349-353.

26 - CUCCINELL S.A., CONNEY A.H., SANSUR M. and BURNS J.J. -
Drug interactions in man. I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilantin$^{R}$).
Clin. Pharmacol. Ther. 1965, 6, 420-429.

27 - WEINER M. -
Significance of physiologic disposition of drugs in anticoagulant therapy.
Seminars Hematol. 1964, I, 345-374.

28 - SOLOMON H.M. and SCHROGIE J.J. -

The effect of various drugs on the binding of Warfarin $^{14}C$ in human albumin.

Biochem. Pharmacol. 1967, 16, 1219-1226.

29 - SOLOMON H.M., SCHROGIE J.J. and WILLIAM D. -

The displacement of phenylbutazone $^{14}C$ and Warfarin $^{14}C$ from human albumin by various drugs and fatty acids.
Biochem. Pharmacol. 17 : 143-151, 1968.

30 - SELLERS E.M. et KOCH-WESER J. -

Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrinic, mefenamic and nalidixic acids.

Clin. Pharmacol. Ther. 1970, 11, 524-529.

31 - RUDMAN D., BIXLER T.J. and DEL RIO A.E. -

Effect of free fatty acids on binding of drugs by bovine serum albumin by human serum albumin and by rabbit serum.

J. pharmacol. Exp. Ther. 1971, 176, 261-272.

32 - GILLETTE J.R. -

Individually different responses to drugs according to age, sex and functionnal or pathological state in Drug responses in man.

Ciba Foundation Churchill Ed., London 1967.